

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Offic européen des brevets



(11) Numéro de publication : **0 562 956 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **93400757.6**

(22) Date de dépôt : **24.03.93**

(51) Int. Cl.⁵ : **C07C 233/58, A61K 31/16,**
C07C 233/60, C07D 207/267,
C07C 275/24, C07C 233/05,
A61K 31/17, A61K 31/40

(30) Priorité : **27.03.92 FR 9203700**

(43) Date de publication de la demande :
29.09.93 Bulletin 93/39

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

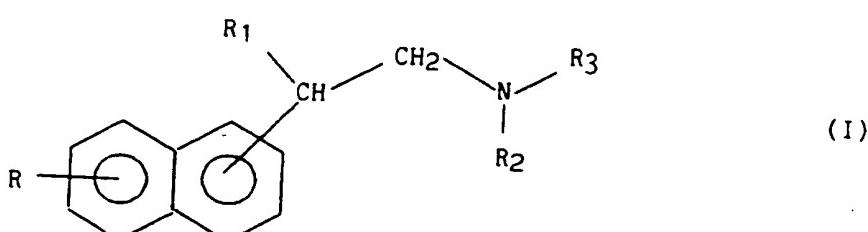
(71) Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeur : **Yous, Said, Laboratoire de Chimie**
Synthèse
3 rue du Pr Laguesse
F-59045 Lille Cédex (FR)

Inventeur : **Lesieur, Daniel**
20 rue de Verdun
F-59147 Gondrecourt (FR)
Inventeur : **Depreux, Patrick**
75 rue Nationale
F-59280 Armentières (FR)
Inventeur : **Guardiola-Lemaitre, Béatrice**
6 rue Edouard Nortier
F-92200 Neuilly sur Seine (FR)
Inventeur : **Adam, Gérard**
9 Clos du Mesnil, route du Pecq
F-78600 Le Mesnil le Roi (FR)
Inventeur : **Renard, Pierre**
50 avenue de Villeneuve l'Etang
F-78000 Versailles (FR)
Inventeur : **Caignard, Daniel-Henri**
69 bis rue Brancion
F-75015 Paris (FR)

(54) **Nouvelles naphtylalkylamines leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.**

(57) L'invention concerne les composés de formule générale (I) :



dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la description,
leurs isomères optiques,
et leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
Médicaments.

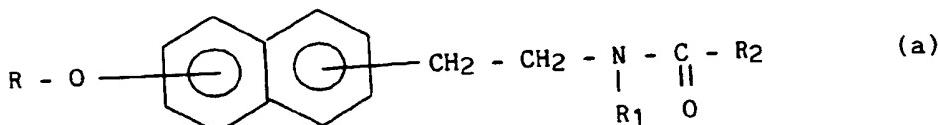
EP 0 562 956 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

L'invention concerne de nouvelles naphtylalkylamines, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît dans la littérature le 1-[2-(acétylamino)éthyl]naphtalène utilisé dans la synthèse de dérivés 1-[2-(phénylsulfonamido)éthyl] naphtaléniques présentés comme antagonistes du thromboxane (DE 3828566) et la N-[2-(napht-1-yl)éthyl] 4-bromobutyramide décrite en tant qu'intermédiaire de synthèse dans Journal of heterocyclic Chemistry vol. 2 (4), pp 378-384 (1965).

On connaît également de l'art antérieur des naphtylalkylamides de formule (a), revendiqués dans la demande EP 447285,



15

en tant qu'agonistes des récepteurs de la mélatonine.

De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années, le rôle capital de la mélatonine (5-méthoxy N-acétyl tryptamine) dans le contrôle du rythme circadien et des fonctions endocrines, et les récepteurs de la mélatonine ont été caractérisés et localisés.

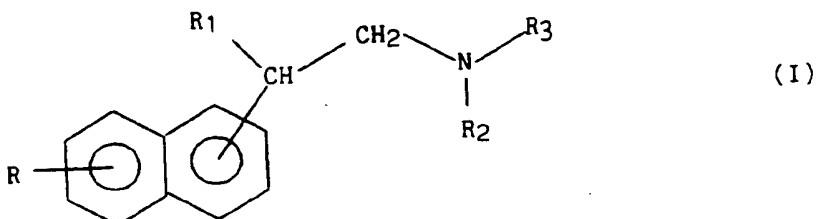
20

Or la demanderesse a présentement découvert de nouvelles naphtyl alkylamines montrant une très haute affinité pour les récepteurs mélatoninergiques et possédant de façon surprenante, *in vitro* et *in vivo*, des propriétés antagonistes des récepteurs de la mélatonine très puissantes, donc contraires à celles des composés de la demande EP 447285.

Plus spécifiquement l'invention concerne les composés de formule générale (I) :

25

30



35

dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un groupement -O-R₄ dans lequel R₄ signifie un atome d'hydrogène ou un groupement, substitué ou non substitué, choisi parmi alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, phénylalkyle, et diphenylalkyle,

40 R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement -CO-O-R₅ dans lequel R₅ signifie un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non substitué,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement -R'₂ avec R'₂ représentant un radical alkyle ou alkyl substitué,

R₃ représente :

45 - un groupement

- C -(CH₂)_n-R₆,

||

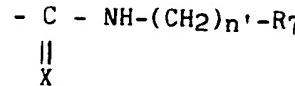
O

50

dans lequel n représente 0 ou un nombre entier de 1 à 3, et R₆ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, alkyle substitué, alcène, alcne substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, ou un groupement hétérocyclique, substitué ou non substitué, choisi parmi : pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, homopipéridine, homopipérazine, morpholine, et thiomorpholine ;

55

- un groupement

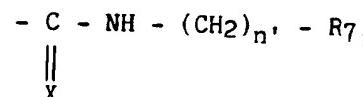


5

dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre, n' représente 0 ou un nombre entier de 1 à 3, et R₇ représente un groupement alkyle, alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, phényle, ou phényle substitué, étant entendu que si :

- R représente un groupement alcoxy,
- R représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un groupement -CO-R₈, dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle, ou un groupement méthyle ou propyle substitué par un halogène,
- ou si R₃ représente un groupement

15



20

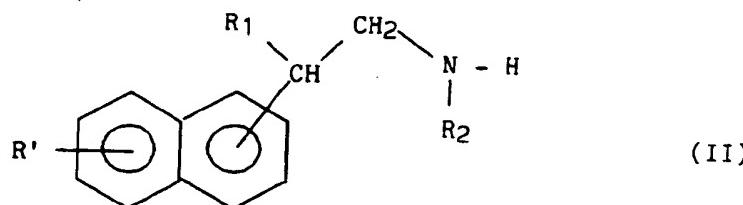
dans lequel X, n', et R₇ sont tels que définis précédemment, alors R₁ ne peut pas être un atome d'hydrogène, leurs isomères optiques et leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que, sauf précisions contraires,

- le terme "substitué" signifie que les groupements auxquels il se rapporte peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₄), alcoxy (C₁-C₄), phényle, et phénylalkyle, (C₁-C₄), alcoxy (C₁-C₄), hydroxyle, ou trifluorométhyle,
- le terme "alkyle" signifie un groupement comportant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- le terme "alcène" signifie un groupement comportant de 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- le terme "cycloalkyle" signifie un groupement contenant de 3 à 10 atomes de carbone, mono- ou bi-cyclique, saturé ou insaturé.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les composés de l'invention, on peut citer à titre d'exemples et de façon non limitative, les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium, ou d'aluminium, les carbonates de métaux alcalins ou alcalinoterreux, et les bases organiques comme la triéthylamine, la benzylamine, la diéthanolamine, la tert-butylamine, la dicyclohexylamine, et l'arginine.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que : on fait réagir un composé de formule (II) :

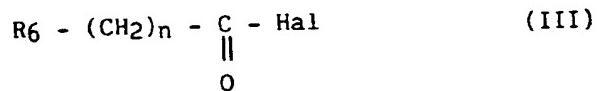
45



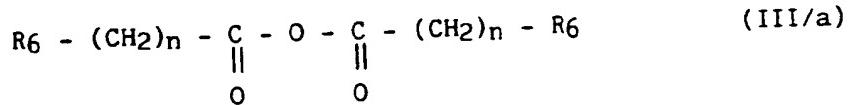
50

dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I) et R' représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, ou un groupement alcoxy,

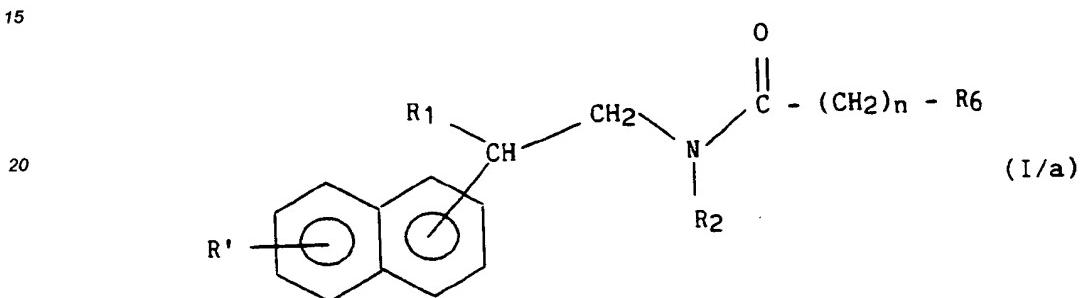
- soit
 - . avec un halogénure d'acide de formule (III)



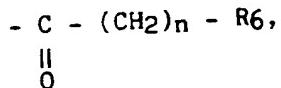
5 dans laquelle R_6 et n sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène,
ou avec un composé de formule (III/a), lors d'une hydrogénéation catalytique,



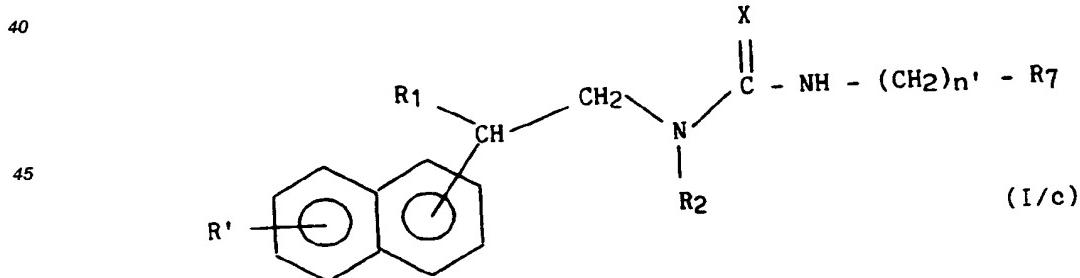
10 dans laquelle R_6 et n sont tels que définis précédemment, pour obtenir un composé de formule (I/a)



30 dans laquelle R' , R_1 , R_2 , R_6 , et n sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés
dans laquelle R' , R_1 , R_2 , R_6 , et n sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés
de formule (I) dans lesquels R représente un groupement R' et R_3 représente un groupement



35 - soit avec un isocyanate ou un isothiocyanate de formule (IV) :
 $X = C = N - (CH_2)_n' - R_7 \quad (IV)$
 dans laquelle X, n' , et R_7 sont tels que définis dans la formule (I) pour obtenir un composé de formule
 (I/c) :



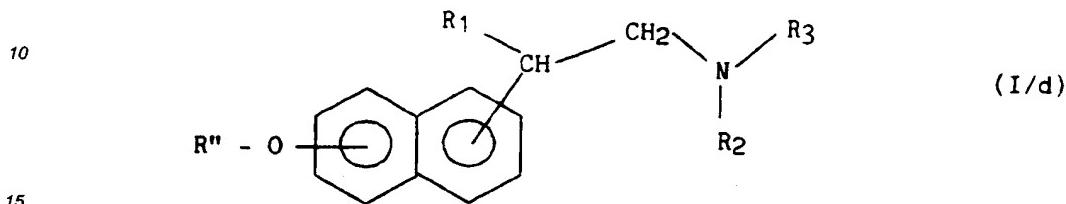
50 dans laquelle R' , R_1 , R_2 , R_7 , X , et n' sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés
dans laquelle R' , R_1 , R_2 , R_7 , X , et n' sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés
de formules (I) dans lesquels R représente un groupement R' et R_3 représente un groupement



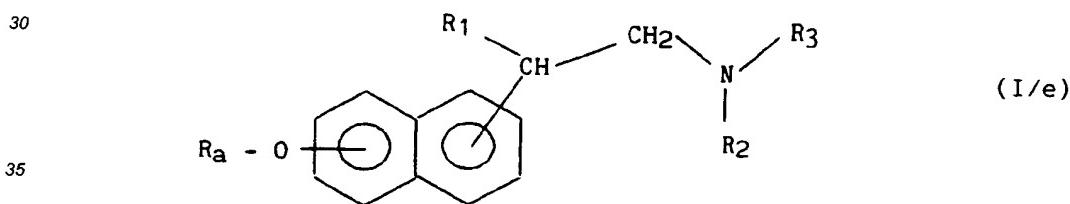
composés de formules (I/a), (I/b), et (I/c) qui peuvent être également, lorsque R' représente un groupement hydroxyle, mis en réaction avec un composé de formule (V)

R'' - Hal' (V)

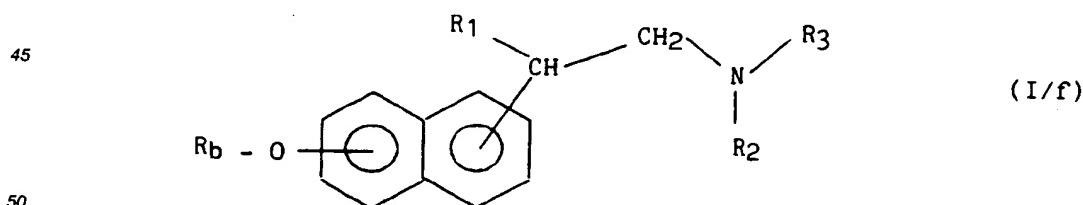
dans laquelle R'' représente un groupement, non substitué ou substitué (le terme substitué étant tel que défini dans la formule I), choisi parmi cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, phénylalkyle, et diphenylalkyle, et Hal' représente un atome d'halogène afin d'obtenir un composé de formule (I/d)



dans laquelle R₁, R₂, R₃, et R'' sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R représente un groupement -O-R'',
 20 les composés de formules (I/a), (I/b), (I/c), et (I/d) forment l'ensemble des composés de formule (I),
 composés de formule (I) qui peuvent être, si on le désire,
 25 - purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
 30 - ou salifiés, dans le cas où R₁ représente un groupement carboxyle ou dans le cas où R représente un groupement hydroxyle, par une base pharmaceutiquement acceptable.
 L'invention s'étend également au procédé d'obtention des composés de formule (I/e)



dans laquelle R₁, R₂, et R₃ sont tels que définis dans la formule (I) et R'_a représente un groupement, saturé, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, cas particulier des composés de formule (I) dans lequel R représente un groupement -O-R'_a,
 40 caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I/f)



dans laquelle R₁, R₂, et R₃ sont tels que précédemment et R'_b représente un groupement, insaturé, cycloalcényle ou cycloalcénylalkyle,
 cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R représente un groupement -O-R'_b,
 55 à une hydrogénéation catalytique pour obtenir le composé de formule (I/a) où R'_a correspond à la forme saturée du groupement R'_b,
 les composés de formule (I/e) pouvant être :

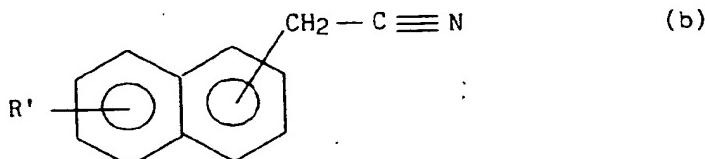
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chroma-

tographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
 - ou salifiés, dans le cas où R₁ représente un groupement carboxyle, par une base pharmaceutiquement
 acceptable.

5 Les composés de formule (II) sont aisément accessibles à l'homme de l'art :

- soit, lorsque R₁ représente un groupement -CO-O-R₅ où R₅ est tel que défini dans la formule (I), par réaction d'un composé de formule (b)

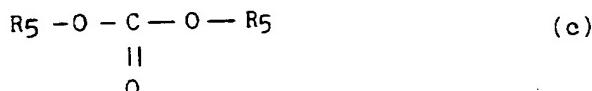
10



15

dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, ou un groupement alcoxy, avec un composé de formule (c)

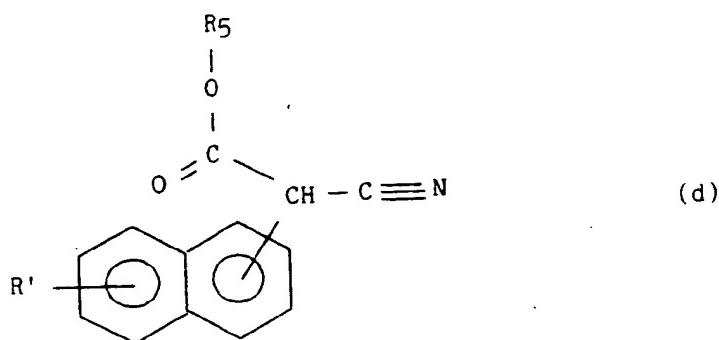
20



25

dans laquelle R₅ est tel que défini dans la formule (I) pour obtenir un composé de formule (d)

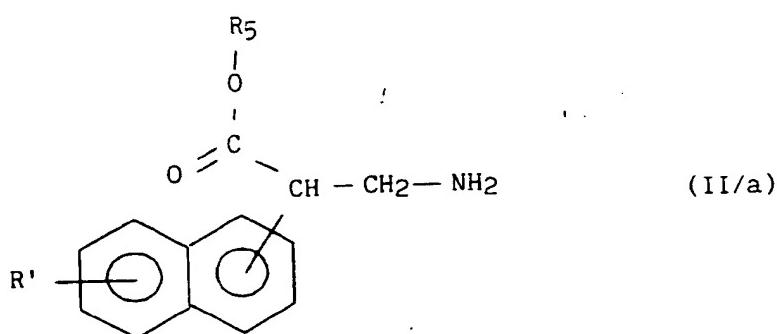
30



35

40 dans laquelle R' et R₅ sont tels que définis précédemment, qui est ensuite hydrogéné pour obtenir un composé de formule (II/a)

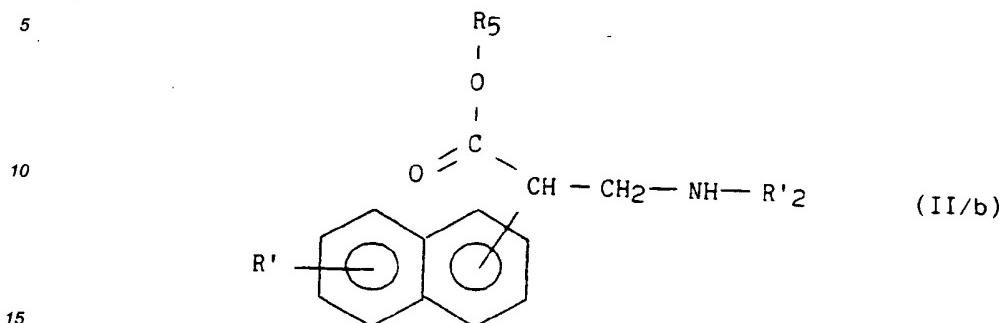
45



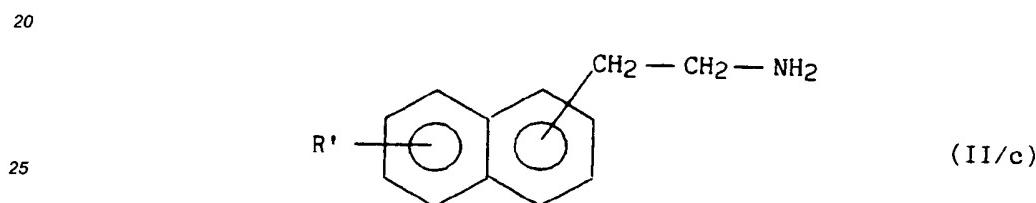
50

55 dans laquelle R' et R₅ sont tels que défini précédemment, qui peut ensuite réagir avec un composé de formule (e)
 R'₂-Hal" (e)

dans laquelle R'₂ est tel que défini dans la formule (I) et Hal" représente un atome d'halogène, afin d'obtenir les composés de formule (II/b)

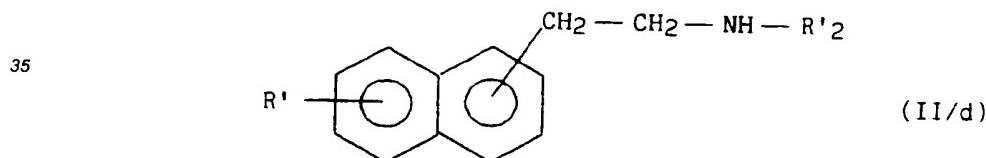


dans laquelle R', R'₂, et R₅ sont tels que définis précédemment,
- soit lorsque R₁ représente un atome d'hydrogène, par réaction des composés de formule (II/c)



30

dans laquelle R' est tel que défini précédemment, avec un composé de formule (e) tel que défini précédemment,
pour obtenir des composés de formule (II/d)



40

dans laquelle R' et R'₂ sont tels que défini précédemment,
les composés de formules (II/a), (II/b), (II/c) et (II/d) formant l'ensemble des composés de formule (II),
les composés de formules (II/a), (II/b), (II/c), et (II/d) pouvant être, si on le désire, purifiés, ou séparés en leurs
différents isomères, ou salifiés, le cas échéant, par une base ou un acide.

45

Les matières premières utilisées dans les procédés précédemment décrits sont :
- soit commerciales,
- soit aisément accessibles à l'homme du métier selon des procédés décrits dans la littérature et notamment dans la demande EP 447285.

50

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes.
La demanderesse a découvert que les composés de l'invention possédaient une haute affinité sélective pour les récepteurs mélatoninergiques et antagonisaient de façon très importante l'action de la mélatonine. Ce caractère antagoniste des composés de l'invention est mis en évidence dans l'étude pharmacologique (inhibition de la synthèse d'AMPc dans les cellules de la pars tubéralis, exemple C, et inhibition de l'activité de la mélatonine chez le xénope, exemple E) de la présente demande, et s'avère surprenant au vu de l'activité opposée (c'est à dire agoniste des récepteurs de la mélatonine) des composés les plus proches de l'art antérieur, décrits dans la demande EP 447285.

55

Les composés de l'invention sont donc susceptibles d'être utilisés dans le traitement des troubles liés à une activité anormale de la mélatonine dans un organisme.

Il apparaît que les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour le traitement des troubles

du système nerveux central, du système immunitaire, et du système endocrinien.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des composés de formule (I) ou un de ses sels d'addition avec une base pharmaceutiquement acceptable, en association avec un ou plusieurs excipients, agents liants, agents aromatisants, agents de délitement, agents édulcorants, agents lubrifiants, ou véhicules, tous convenables pour l'usage pharmaceutique.

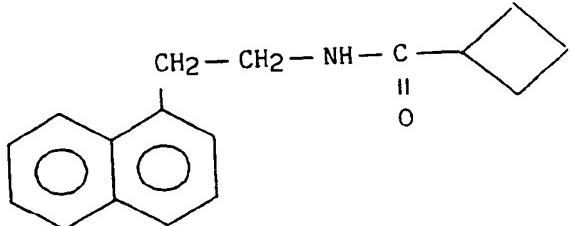
5 Parmi les compositions selon l'invention, on pourra citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, oculaire, per ou trans-cutanée, nasale, rectale, perlinguale, ou respiratoire, et notamment les préparations injectables, les aerosols, les gouttes oculaires ou nasales, 10 les comprimés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les tablettes, les glossettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels.

Les préparations ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée et peuvent contenir selon les affections traitées, l'âge, et le sexe du malade, de 0,01 à 10 mg en prises de une à trois fois par jour.

15 Les exemples qui suivent illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

15 **EXEMPLE 1 : N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOBUTANECARBOXAMIDE**

20



Exemple 1

25

30

On dissout 0,01 mole du chlorhydrate de N-[2-(napht-1-yl)éthyl]amine dans un mélange eau/chloroforme (40/60 ; vol/vol) puis on ajoute sous agitation magnétique 0,02 mole de carbonate de potassium. On refroidit le mélange réactionnel dans un bain de glace, puis on ajoute goutte à goutte et sous agitation magnétique 0,01 mole du chlorure de l'acide cyclobutane carboxylique.

35 Après maintien de l'agitation pendant 30 minutes à température ambiante, on sépare la phase chloroformique, on la lave à l'eau, on la sèche sur chlorure de calcium puis on évapore le chloroforme sous vide pour obtenir, après recristallisation du résidu dans un mélange toluène-cyclohexane, le N-[2-(napht-1-yl)éthyl] cyclobutanecarboxamide.

35 Rendement : 89 %

Point de fusion : 88-89° C

40

Microanalyse élémentaire :			
	% C	% H	% N
calculé	80,59	7,56	5,52
trouvé	80,30	7,68	5,60

45 Caractéristiques spectrales

Infrarouge : ν NH : 3280 cm⁻¹
 ν CO : 1630 cm⁻¹

RMN (CDCl₃) :

50

55

	1,72 - 2,50 ppm	; (massif, 6H)	; CH ₂ cyclobutyl
5	2,68 - 3,04 ppm	; (massif, 1H)	; CH cyclobutyl
	3,28 ppm	; (triplet 2H)	; <u>CH</u> ₂ - CH ₂ - NH
	3,60 ppm	; (quintuplet, 2H)	; CH ₂ - <u>CH</u> ₂ - NH
	5,50 ppm	; (signal, 1H)	; NH
10	7,28 - 8,20 ppm	; (massif, 7H)	; H aromatiques

EXEMPLE 2 : N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOPROPANE CARBOXYAMIDE

En suivant le procédé de l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclobutanecarboxylique par le chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique, on obtient le N-[2-(napht-1-yl)éthyl] cyclopropanecarboxamide.

Solvant de recristallisation : toluène-cyclohexane

Rendement : 88 %

Point de fusion : 117-118° C

Microanalyse élémentaire :			
	% C	% H	% N
calculé	80,30	7,16	5,85
trouvé	80,24	6,89	5,87

Caractéristiques spectrales

Infrarouge : v NH : 3240 cm⁻¹
 v CO : 1630 cm⁻¹

RMN (CDCl₃) :

0,50 - 1,40 ppm	; (massif, 5H)	; H cyclopropyl
3,28 ppm	; (triplet 2H)	; CH ₂ - <u>CH</u> ₂ NH
5,75 ppm	; (signal, 1H)	; NH
7,3 - 8,2 ppm	; (massif, 7H)	; H aromatiques

EXEMPLE 3 : N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE

En suivant le procédé de l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclobutanecarboxylique par le chlorure de trifluoroacétyle, on obtient le N-[2-(napht-1-yl)éthyl]trifluoroacétamide.

Solvant de recristallisation : cyclohexane

Rendement : 89 %

Point de fusion : 79-80 ° C

Microanalyse élémentaire :			
	% C	% H	% N
calculé	80,59	7,56	5,52
trouvé	80,30	7,68	5,60

Caractéristiques spectrales

Infrarouge : v NH : 3280 cm⁻¹
 v CO : 1630 cm⁻¹

RMN (CDCl_3) :

3,30	ppm	; (triplet 2H)	; $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_2 - NH
3,72	ppm	; (quintuplet, 2H)	; CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$ - NH
6,50	ppm	; (signal, 1H)	; NH
7,32 - 8,16	ppm	; (massif, 7H)	; H aromatiques

10 EXEMPLES 4 A 10

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclobutanecarboxylique par l'halogénure d'acyle approprié, on obtient successivement les composés des exemples suivants :

15 EXEMPLE 4 : N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] PROPIONAMIDE

EXEMPLE 5 : N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] ISOBUTANECARBOXAMIDE

EXEMPLE 6 : N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOHEXANECARBOXAMIDE

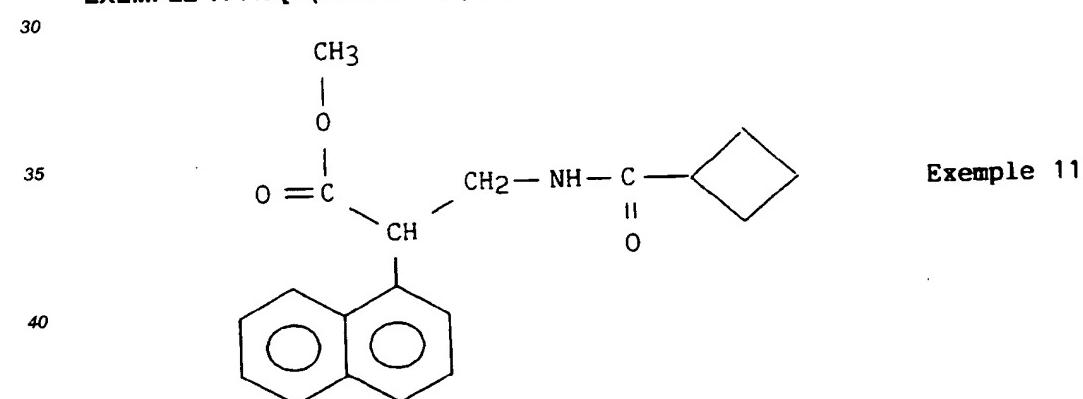
20 EXEMPLE 7 : N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] 2-(PIPERAZIN-1-YL)ACETAMIDE

EXEMPLE 8 : N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] 2-(4-METHYLPiperazin-1-YL)ACETAMIDE

25 EXEMPLE 9 : N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] 3-CYCLOPENTYLPROPIONAMIDE

EXEMPLE 10 : N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] BUTYRAMIDE

EXEMPLE 11 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(METHOXYCARBONYL)ETHYL] CYCLOBUTANECARBOXAMIDE



On dissout 0,1 mole de 2-(napht-1-yl)acetonitrile dans 120 cm³ de carbonate de diméthyle et on chauffe la solution à reflux. On ajoute ensuite 0,1 mole de sodium par petites portions durant 30 min, temps pendant lequel le méthanol s'évapore. On maintient le milieu réactionnel à reflux pendant 1 heure puis on évapore à sec l'excès de carbonate de diméthyle. On reprend le résidu par 100 cm³ d'une solution d'acide acétique à 18 % dans l'eau.

Après extraction par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée à sec pour obtenir après recristallisation dans un mélange toluène-cyclohexane, le 2-(napht-1-yl) 2-(méthoxycarbonyl)acetonitrile.

55 Rendement : 88 %

Point de fusion : 89-90° C

Caractéristiques spectrales

Infrarouge : $\nu \text{ C} \equiv \text{N} : 2240 \text{ cm}^{-1}$

ν CO (ester) : 1745 cm⁻¹

RMN (CDCl₃) :

5	3,78	ppm	; (singulet, 3H)	; COOCH ₃
	5,40	ppm	; (singulet, 1H)	; CH
	7,40 - 8,70	ppm	; (massif, 7H)	; H aromatiques

10 STADE B : 2-(NAPHT-1-YL) 2-(METHOXYSARBONYL)ETHYLAMINE

On dissout 0,02 mole de 2-(napht-1-yl) 2-(méthoxycarbonyl)acéto nitrile dans 250 cm³ de méthanol puis on ajoute 0,04 mole de chlorure de cobalt. On ajoute par petites fractions, en refroidissant, 0,14 mole de borohydrure de sodium, ce qui provoque la formation d'un précipité noir. On laisse agiter pendant 2 heures à température ambiante. On acidifie ensuite légèrement par addition d'acide chlorhydrique 3N jusqu'à dissolution du complexe noir puis on évapore le méthanol et on réalise une extraction avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est alcalinisée par une solution concentrée d'ammoniac. On extrait ensuite à deux reprises par de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on porte à sec puis on reprend le résidu par de l'alcool absolu et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux. On porte à sec, et on obtient, après recristallisation dans l'acetonitrile, la 2-(napht-1-yl) 2-(méthoxycarbonyl)éthylamine.

Rendement : 42 %

Point de fusion (chlorhydrate) : 217-219° C

Caractéristiques spectrales (chlorhydrate):

Infrarouge : ν NH₂ : 3300 - 2500 cm⁻¹
 25 ν CO (ester) : 1720 cm⁻¹

RMN (DMSO) :

30	3,00 - 3,80	ppm	; (multiplet, 4H)	; CH ₂ + H ₂ O
	3,60	ppm	; (singulet, 3H)	; COOCH ₃
	5,07	ppm	; (doublet, 1H)	; CH
	7,30 - 8,25	ppm	; (massif, 7H)	; H aromatiques
35	8,12	ppm	; (signal, 3H)	; NH ₃ ⁺ Cl ⁻

STADE C : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(METHOXYSARBONYL)ETHYL] CYCLOBUTANECARBOXAMIDE

On dissout 0,01 mole du chlorhydrate de l'amine obtenue au stade précédent dans 100 cm³ d'un mélange eau/chloroforme (40/60, vol/vol) puis on ajoute sous agitation magnétique 0,02 mole de carbonate de potassium. On refroidit le mélange réactionnel dans un bain de glace, puis on ajoute goutte à goutte et sous agitation magnétique 0,01 mole de chlorure de l'acide cyclobutanecarboxylique. Après maintien de l'agitation pendant 30 minutes à température ambiante, on sépare la phase chloroformique, on la lave à l'eau, on la sèche sur chlorure de calcium puis on évapore le chloroforme sous vide pour obtenir, après recristallisation du résidu dans un mélange toluène-cyclohexane le N-[2-(napht-1-yl) 2-(méthoxycarbonyl)éthyl]cyclobutanecarboxamide.

Rendement : 79 %

Point de fusion : 88-90° C

Microanalyse élémentaire:			
	% C	% H	% N
calculé	73,28	6,79	4,49
trouvé	73,19	6,78	4,47

Caractéristiques spectrales

Infrarouge : v NH : 2240 cm⁻¹
 v CO (ester) : 1730 cm⁻¹
 v CO (amide) : 1640 cm⁻¹

5	RMN (CDCl ₃) :		
	1,74 - 2,4 ppm	; (massif, 6H)	; CH ₂ cyclobutyl
	2,75 - 3,10 ppm	; (massif, 1H)	; CH cyclobutyl
10	3,40 - 4,10 ppm	; (massif, 2H)	; CH ₂
	3,72 ppm	; (singulet, 3H)	; COOCH ₃
	4,80 ppm	; (double doublet, 1H)	; CH
15	5,85 ppm	; (signal, 1H)	; NH
	7,3 - 8,4 ppm	; (massif, 7H)	; H aromatiques

EXEMPLE 12 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(METHOXYSYCARBONYL)ETHYL] CYCLOPROPANECARBOXAMIDE

20 En procédant comme dans l'exemple 13 mais en remplaçant au stade C le chlorure de l'acide cyclobutancarboxylique par le chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique, on obtient le N-[2-(napht-1-yl)-2-(méthoxycarbonyl)éthyl]cyclopropylcarboxamide.
 Solvant de recristallisation : toluène - cyclohexane
 Rendement : 83 %
 Point de fusion : 140-142° C

EXEMPLES 13 ET 14

30 En procédant comme dans l'exemple 11, mais en remplaçant au stade C le chlorure de l'acide cyclobutancarboxylique par l'halogénure d'acyle correspondant, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 13 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(METHOXYSYCARBONYL)ETHYL] PROPIONAMIDE

35 EXEMPLE 14 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(METHOXYSYCARBONYL)ETHYL] 3-CYCLOPENTYL PROPIONAMIDE

EXEMPLES 15 A 19

40 En procédant comme dans l'exemple 11, mais en remplaçant au stade A le 2-(napht-1-yl)acetonitrile par le 2-(7-méthoxynapht-1-yl)acetonitrile (EP 447285) et en utilisant au stade C les halogénures d'acyle appropriés, on obtient les composés suivants :

EXEMPLE 15 : N-[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL) 2-(METHOXYSYCARBONYL)ETHYL] CYCLOPROPANE-CARBOXAMIDE

45 Solvant de recristallisation : mélange toluène-cyclohexane
 Rendement : 76 %
 Point de fusion : 95-96° C

50

Microanalyse élémentaire:			
	% C	% H	% N
calculé	69,70	6,46	4,27
trouvé	70,05	6,53	4,32

EXEMPLE 16 : N-[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL) 2-(METHOXYCARBONYL)ETHYL] CYCLOBUTANECARBOXAMIDE**EXEMPLE 17 : N-[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL) 2-(METHOXYCARBONYL) ETHYL] TRIFLUOROMETHYLCARBOXAMIDE****EXEMPLE 18 : N-[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL) 2-(METHOXYCARBONYL)ETHYL] PROPIONAMIDE****EXEMPLE 19 : N-[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL) 2-(METHOXYCARBONYL)ETHYL] MORPHOLINOACETAMIDE****EXEMPLE 20 : N-[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL) 2-(METHOXYCARBONYL) ETHYL] ACETAMIDE**

Une solution de 0,04 mole de 2-(7-méthoxynapht-1-yl)acétone dans 150 cm³ d'anhydride acétique en présence de 5 g de catalyseur (Nickel de Raney) est soumise à une pression d'hydrogène de 20,7 bars pendant 30 heures à la température de 60°C sous agitation.

Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous vide, l'huile résiduelle est reprise par 250 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec une solution saturée de carbonate de sodium, puis avec de l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, la phase organique est évaporée à sec, puis le résidu est recristallisé dans un mélange toluène-hexane (2-1) pour obtenir le N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl) 2-(méthoxycarbonyl)éthyl] acétamide.

Rendement : 70 %

Point de fusion : 118-120° C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : v NH : 3280 cm⁻¹
 v CO (ester) : 1730 cm⁻¹
 v CO (amide) : 1650 cm⁻¹

EXEMPLES 21 A 23

En procédant comme dans l'exemple 13, mais en remplaçant au stade A le carbonate de diméthyle par le carbonate de diéthyle, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 21 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(ETHOXYCARBONYL) ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE**EXEMPLE 22 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(ETHOXYCARBONYL)ETHYL] CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE****EXEMPLE 23 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(ETHOXYCARBONYL)ETHYL] PROPIONAMIDE****EXEMPLE 24 : N-[2-(7-HYDROXYNAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE**

Dans un ballon rodé de 250 cm³, on introduit 13,8 g (5,81.10⁻² mole) de chlorhydrate de 2-(7-méthoxy-napht-1-yl) éthylamine et 46 cm³ d'une solution d'acide bromydrique à 47 %. Le mélange est porté à reflux durant 6,5 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré. Ce précipité est lavé à l'eau puis à l'hexane. La recristallisation du produit brut est réalisée dans un mélange acétate d'éthyle-hexane pour obtenir le bromhydrate de 2-(7-hydroxynapht-1-yl)éthylamine (rendement : 80 % ; point de fusion : 174 - 175°C).

Puis dans une fiole conique de 500 cm³, dissoudre 12,4 g (8,9.10⁻² mole) de carbonate de potassium dans 50 cm³ d'eau. Sous bonne agitation, ajouter 12,4 g (4,62.10⁻² mole) du bromhydrate de la 2-(7-hydroxynapht-1-yl) éthylamine obtenu précédemment. Additionner 200 cm³ de chloroforme, puis verser goutte à goutte une solution chloroformique (10 cm³) de 4,95 g (4,64.10⁻² mole) de chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique. Cette addition s'effectue sous une forte agitation. Le terme de la réaction est atteint lorsqu'il n'y a plus de solide en suspension. Décanter le milieu réactionnel, séparer la phase aqueuse, laver la phase chloroformique à l'eau puis la sécher sur sulfate de magnésium. Evaporer le solvant sous pression réduite. Après recristallisation dans le toluène, on obtient le N-[2-(7-hydroxynapht-1-yl)éthyl]cyclopropylcarboxamide.

Rendement : 67 %

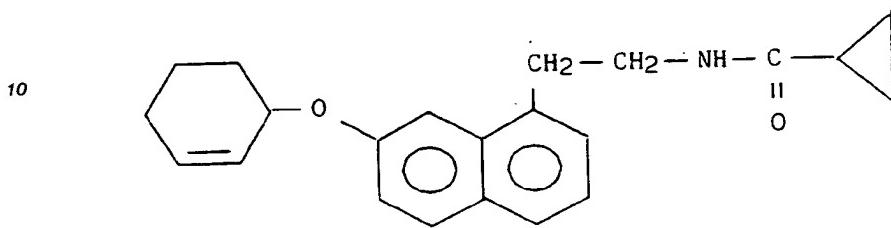
F = 140 - 141°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : v OH et NH : 3330 cm⁻¹

- v C=C + C-C(cyclopropyl) : 3200 - 3100 cm⁻¹
 v CH : 2900 - 3000 cm⁻¹
 v CO (amide) : 1640 cm⁻¹

5 EXEMPLE 25 : N-{2-[7-(CYCLOHEXENE-3-YL)OXYNAPHT-1-YL]ETHYL} CYCLO PROPANECARBOA-MIDE



Exemple 25

Dans un ballon rodé de 50 cm³, introduire 2,74 g (1,98.10⁻² mole) de carbonate de potassium, 3,4 g (1,33.10⁻² mole) de N-[2-(7-hydroxynapht-1-yl)éthyl] cyclopropanecarboxamide obtenu à l'exemple 24 dissout dans 20 cm³ d'acétone anhydre, et 3,4 g (2,1.10⁻² mole) de 3-bromocyclohexène. Chauffer à reflux pendant 22 heures. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat évaporé sous pression réduite. La recristallisation du résidu d'évaporation dans l'acétate d'éthyle permet d'obtenir le N-[2-(7-(cyclohexène-3-yl)oxynapht-1-yl)éthyl]cyclopropanecarboxamide purifié.

Rendement : 85 %

F = 132 - 133°C

Microanalyse élémentaire:			
calculé	C % 78,78	H % 7,50	N % 4,18
trouvé	C % 78,25	H % 7,48	N % 4,15

30

Caractéristiques spectrales :

- Infrarouge : v NH (torsion) : 3300 cm⁻¹
 v C=C + C-C(cyclopropyl) : 3020 - 3150 cm⁻¹
 v CH : 2900 - 2960 cm⁻¹
 v CO (amide) : 1640 cm⁻¹
 v NH (élongation) : 1250 cm⁻¹

EXEMPLE 26 : N-[2-(7-BENZYLOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

40 Dans un ballon de 150 cm³ contenant 50 cm³ d'éthanol absolu, ajouter sous agitation magnétique et par petites fractions 0,23 gramme de sodium.

Ajouter ensuite 0,01 mole de N-[2-(7-hydroxynapht-1-yl)éthyl] cyclopropanecarboxamide (obtenue à l'exemple 24), poursuivre l'agitation pendant 30 min, puis évaporer à sec.

45 Le dérivé sodé obtenu est dissous dans 30 cm³ de diméthyl formamide anhydre. Sous agitation magnétique, ajouter 0,011 mole de bromure de benzyle par l'intermédiaire d'une ampoule à brome.

Le précipité formé, laver avec une solution d'hydroxyde de sodium 1N puis à l'eau. Sécher et recristalliser pour obtenir le N-[2-(7-benzyloxynapht-1-yl)éthyl] cyclopropanecarboxamide purifié.

Solvant de recristallisation : mélange alcool à 95° - eau
 Rendement : 66 %

Point de fusion : 119-120°C

Caractéristiques spectrales :

- Infrarouge : v NH : 3280 cm⁻¹
 v CO : 1635 cm⁻¹

55

EXEMPLE 27 : N-[2-(7-DIPHENYLMETHYLOXYNAPHT-1-YL) ETHYL] CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 26 mais en remplaçant le bromure de benzyle par le bromure de (di-phényl)méthyle, on obtient le N-[2-(7diphénylméthyléoxyxapht-1-yl)éthyl]cyclopropanecarboxamide.

5 Solvant de recristallisation : hexane
Rendement : 62 %
Point de fusion : 109-111°C
Caractéristiques spectrales :
Infrarouge : v NH : 3280 cm⁻¹
10 v CO : 1635 cm⁻¹

EXEMPLE 28 : N-[2-(7-CYCLOHEXYLOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

Une solution alcoolique (35 cm³) de 0,8 g (2,385.10⁻³ mole) du composé cyclohexénique obtenu à l'exemple 25 est soumis à une hydrogénéation catalytique à froid, durant 15 heures sous une pression d'hydrogène de 1 bar, en présence de 0,8 g de palladium activé sur charbon. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, puis le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est recristallisé dans un mélange méthanol-eau. On obtient 0,65 g de produit purifié du N-[2-(7-cyclohexyloxynaph-1-yl)éthyl]cyclopropylcarboxamide.
Rendement : 81 %

20 Solvant de recristallisation : méthanol - eau
Point de fusion : 153-155°C
Caractéristiques spectrales :
Infrarouge : v NH (torsion) : 3300 cm⁻¹
25 v C = C + C - C (cyclopropyl) : 3020 - 3150 cm⁻¹
 v CH : 2900 - 2960 cm⁻¹
 v C = O (éther) : 2840 cm⁻¹
 v C = O (amide) : 1640 cm⁻¹
 v NH (élongation) : 1250 cm⁻¹

30 EXEMPLE 29 : N-ETHYL N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE**STADE A : N-ETHYL N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] AMINE**

On prépare une solution composée de 0,03 mole de chlorhydrate de N-[2-(napht-1-yl)éthyl] amine, de 0,03 mole de chloroéthane, de 0,06 mole de carbonate de potassium et de 50 cm³ d'acétone.
35 On porte le mélange au reflux, sous agitation, pendant 12 heures. Après évaporation, on reprend le résidu à l'éther, puis on épouse la phase éthérée avec de l'acide chlorhydrique 1N. On alcalinise à froid la phase acide, on extrait à l'éther, et on séche. Après évaporation, on obtient la N-éthyl N-[2-(napht-1-yl)éthyl] amine.

40 STADE B : N-ETHYL N-[2-(NAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la N-[2-(napht-1-yl)éthyl] amine par l'amine secondaire obtenue au stade précédent, on obtient la N-éthyl N-[2-(napht-1-yl)éthyl] cyclobutanecarboxamide.

45 EXEMPLES 30 A 32

En procédant comme dans l'exemple 11 mais en remplaçant au stade A le 2-(napht-1-yl)acétonitrile par le 2-(5-méthoxynapht-1-yl)acétonitrile et en utilisant au stade C les halogénures d'acyle appropriés, on obtient 50 les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 30 : N-[2-(5-METHOXYNAPHT-1-YL) 2-(METHOXCARBONYL)ETHYL] CYCLO BUTANE-CARBOXAMIDE

EXEMPLE 31 : N-[2-(5-METHOXYNAPHT-1-YL) 2-(METHOXCARBONYL)ETHYL] CYCLO PROPANE-CARBOXAMIDE

EXEMPLE 32 : N-[2-(5-METHOXYNAPHT-1-YL) 2-(METHOXCARBONYL)ETHYL] ACETAMIDE

EXEMPLE 33 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(METHOXCARBONYL)ETHYL] N'-PROPYLUREE

A une suspension de 0,01 mole de chlorhydrate de 2-(napht-1-yl) 2-(méthoxycarbonyl)éthylamine, obtenue au stade B de l'exemple 11, dans 5 cm³ de pyridine, on ajoute goutte à goutte sous agitation magnétique 0,011 mole d'isocyanate de propyle. On agite 1 heure à une température de 80° C, puis on verse le milieu réactionnel sur de l'eau glacée. On acidifie par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché, puis recristallisé dans un mélange toluène-cyclohexane.

EXEMPLES 34 A 36

En remplaçant dans l'exemple 33 l'isocyanate de propyle par l'isocyanate correspondant, on obtient les composés des exemples suivants:

EXEMPLE 34 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(METHOXCARBONYL)ETHYL]N'-BENZYLUREE

EXEMPLE 35 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(METHOXCARBONYL)ETHYL] N'-CYCLOBUTYLUREE

EXEMPLE 36 : N-[2-(NAPHT-1-YL) 2-(METHOXCARBONYL) ETHYL] N'-BUTYLUREE

EXEMPLES 37 A 39

En procédant comme dans les exemples 1 à 3 mais en remplaçant dans l'exemple 1 le 2-(napht-1-yl)acetonitrile par le 2-(napht-2-yl) acetonitrile, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 37 : N-[2-(NAPHT-2-YL)ETHYL] CYCLOBUTANECARBOXAMIDE

EXEMPLE 38 : N-[2-(NAPHT-2-YL)ETHYL] CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

EXEMPLE 39 : N-[2-(NAPHT-2-YL)ETHYL] TRIFLUOROMETHYL CARBOXAMIDE

EXEMPLE 40 : N-[2-(NAPHT-2-YL) 2-(METHOXCARBONYL)ETHYL] CYCLOBUTANECARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 11 mais en remplaçant au stade A le 2-(napht-1-yl)acetonitrile par le 2-(napht-2-yl)acetonitrile, on obtient le N-[2-(napht-2-yl) 2-(méthoxycarbonyl)éthyl] cyclobutyl carboxamide.

EXEMPLE 41 : N-[2-(7-HYDROXYNAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOBUTANECARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 24, mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique par le chlorure de l'acide cyclobutanecarboxylique, on obtient le N-[2-(7-hydroxynapht-1-yl)éthyl] cyclobutanecarboxamide.

EXEMPLE 42 : N-[2-[7-(CYCLOHEXENE-3-YL)OXYNAPHT-1-YL]ETHYL] CYCLOBUTANECARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 25, mais en remplaçant le composé obtenu à l'exemple 24 par le composé obtenu à l'exemple 41, on obtient le N-[2-[7-cyclohexène-3-yl]oxynapht-1-yl]éthyl] cyclobutylanecarboxamide.

Point de fusion : 104-106° C

Microanalyse			
%	C	N	H
théorique	79,04	7,78	4,01
calculé	78,60	7,72	3,88

5

10 **EXEMPLE 43 : N-[2-(7-CYCLOHEXYLOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOBUTANECARBOXAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 28, mais en remplaçant le composé obtenu à l'exemple 25 par le composé obtenu à l'exemple 42, on obtient le N-[2-(7-cyclohexyloxynapht-1-yl)éthyl] cyclobutanecarboxamide.

15 Point de fusion : 116-118° C

20 **EXEMPLE 44 : N-[2-(7-HYDROXYNAPHT-1-YL)ETHYL] ACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 24, mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique par l'anhydride acétique, on obtient le N-[2-(7-hydroxynapht-1-yl)éthyl] acétamide.

Point de fusion : 125-126° C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

25 **EXEMPLE A : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée.

30 La DL 50 des produits testés est supérieure à 1000 mg.kg^{-1} pour la plupart des composés étudiés ce qui indique la faible toxicité des composés de l'invention.

35 **EXEMPLE B : ETUDE DE LIAISON AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE**

Les études de liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention ont été réalisées selon les techniques classiques sur les cellules de la pars tuberalis de mouton. La pars tuberalis de l'adénohypophyse est en effet caractérisée, chez les mammifères, par une haute densité en récepteurs de la mélatonine (Journal of Neuroendocrinology vol (1), pp 1-4 (1989)).

40 **PROTOCOLE**

1) Les membranes de pars Tuberalis de mouton sont préparées et utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer ses capacités et affinités de liaisons pour la ^{125}I - iodomélatonine.

45 2) Les membranes de Pars tuberalis de mouton sont utilisées comme tissu cible, avec les différents composés à tester, dans des expériences de liaison compétitive par rapport à la mélatonine. Chaque expérience est réalisée en triplicate et une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé.

50 Les résultats permettent de déterminer, après traitement statistique, les affinités de liaison du composé testé.

RESULTATS

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une puissante affinité pour les récepteurs de la mélatonine puisqu'ils se fixent avec une constante de dissociation de l'ordre de 10^{-11} M .

EXEMPLE C : ETUDE DE L'ACTIVITE ANTAGONISTE DE LA MELATONINE DES COMPOSES DE L'INVENTION

5 L'activité antagoniste des composés de l'invention peut être mesurée sur les cellules de la Pars Tuberalis de mouton préalablement stimulées par la forskoline, cellules dans lesquelles la mélatonine inhibe de façon spécifique la synthèse d'AMP cyclique. (J. Mol. Endocr. 1989; 3; R5-R8)

PROTOCOLE

10 Les cellules de Pars Tuberalis de mouton en culture sont incubées en présence de forskoline (10^{-6} M) et du composé à tester, seul ou en combinaison avec la mélatonine (10^{-9} M).

Le dosage de l'AMP cyclique est réalisé par un test radioimmunologique.

Chaque expérience est réalisée en triplicate et plusieurs concentrations sont testées pour chaque composé afin d'établir la courbe dose-réponse et de déterminer la concentration inhibant de 50 % l'action de la mélatonine (ou IC_{50}).

RESULTATS

20 La demanderesse a découvert que les composés de l'invention possédaient une activité antagoniste très puissante et largement supérieure aux valeurs connues dans la littérature. Par contre, dans ce test, les composés de la demande EP 447285 se révèlent posséder une intense activité agoniste des récepteurs de la mélatonine.

EXEMPLE D : ETUDE IN VIVO DE L'ACTIVITE ANTAGONISTE DE LA MELATONINE DES COMPOSES DE L'INVENTION

25 Chez le hamster doré mâle adulte maintenu en photopériode longue (cycle lumière/obscurité : 14 H/10 H; dans ces conditions, son axe sexuel est actif), si l'on injecte quotidiennement, en fin de période d'éclairement, de la mélatonine, cette hormone est capable d'induire, après 8 semaines, un arrêt total de l'axe sexuel (atrophie des gonades).

30 En agissant sur la température ambiante, il a été possible de développer plus avant ce test et maintenant cette atrophie des gonades peut être obtenue en 4 semaines seulement.

Dans ces conditions, un composé capable d'empêcher l'effet de la mélatonine est considéré comme un antagoniste des récepteurs de la mélatonine.

35

PROTOCOLE

Des groupes de 12 hamsters dorés adultes, sont placés en situation de photopériode longue (cycle lumière/obscurité : 14 heures /10 heures, nuit de 18 heures à 4 heures) à une température de 7° C.

40 En fin de chaque période d'éclairement (entre 16 et 17 heures) on injecte à chaque animal

- soit du solvant (groupe témoin solvant)
- soit la mélatonine seule (10 microgrammes/jour, groupe témoin mélatonine)
- soit le composé à tester seul (groupe témoin composé à tester)
- soit le composé à tester et la mélatonine.

45 Les animaux sont sacrifiés après 4 semaines et l'atrophie des gonades est mesurée.

RESULTATS

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent in vivo un fort pouvoir antagoniste de la mélatonine. Par opposition, les composés de la demande EP 447285 se révèlent posséder, dans ce test, une importante activité agoniste des récepteurs de la mélatonine.

EXEMPLE E : ETUDE DE L'ACTIVITE ANTAGONISTE DE LA MELATONINE DES COMPOSES SUR L'AGREGATION PIGMENTAIRE

55 La mélatonine est connue pour participer à la régulation de la couleur de la peau des amphibiens tels que le xénope (*Xenopus laevis*). Elle provoque la condensation des granules contenant de la mélanine dans les mélanophores du derme (Sudgen D. European Journal of Pharmacology, vol. 213, pp : 405-408 (1992)).

Les composés de l'invention ont été testés sur leur capacité à inhiber l'effet de la mélatonine sur des mélanophores de xénope.

PROTOCOLE

5

(selon la méthode décrite dans Sudgen D. Br. J. Pharmacol, vol. 104, pp 922-927, (1991)).

10

La crête neurale d'embryons de xénope est disséquée et les cellules sont isolées. Les mélanophores qui apparaissent après 2-3 jours de culture sont rapidement visibles parmi les autres cellules issues de la crête neurale. Les mélanophores sont cultivées dans du milieu de Leibovitz L-15 (Gibco) et dilués (1/1) avec de l'eau déionisée contenant 10 % de sérum de veau foetal, 200 UI/cm³ de penicilline, 200 µg/cm³ de streptomycine, 2,5 µg/cm³ d'amphotéricine B.

15

Les expérimentations sur les mélanophores sont réalisées entre le 7ème et le 12ème jour de culture. La réponse à la mélatonine des mélanophores isolées est quantifiée par la mesure de la surface pigmentée grâce à un analyseur d'image assisté par ordinateur. Les composés à tester sont ajoutés au milieu de culture 10 à 15 min avant la mesure.

RESULTATS

Il apparaît que les composés de l'invention antagonisent de façon importante l'activité de la mélatonine. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 1 antagonise de façon significative l'action de la mélatonine (10⁻⁸ M) à une concentration de 10⁻⁷ M.

EXEMPLE F : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES

25

Comprimés dosés à 5 mg de N-[2-(napht-1-yl)éthyl] cyclobutanecarboxamide.
Formule de préparation pour 1000 comprimés :

30

N-[2-(napht-1-yl)éthyl] cyclobutanecarboxamide	5 g
Amidon de blé	1,5 g
Amidon de maïs	1,5 g
Lactose	6,5 g
Stéarate de magnésium	0,2 g
Silice	0,1 g
Hydroxypropylcellulose	0,2 g

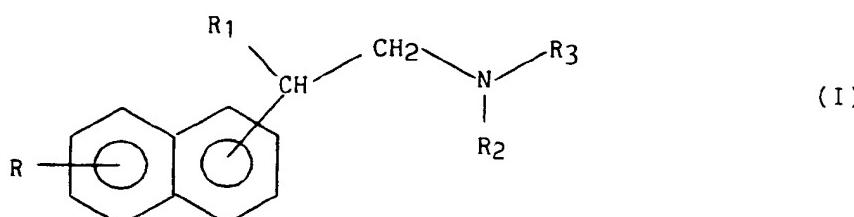
40

Revendications

1. Composés de formule générale (I):

45

50



55

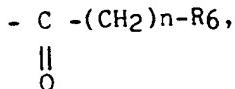
dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un groupement -O-R₄ dans lequel R₄ signifie un atome d'hydrogène ou un groupement, substitué ou non substitué, choisi parmi alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, phénylalkyle, et diphenylalkyle,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement -CO-O-R₅ dans lequel R₅ signifie un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non substitué,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement - R'₂ avec R'₂ représentant un radical alkyle ou alkyle substitué,

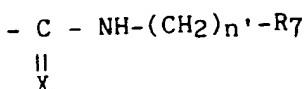
R_3 représente :
- un groupement



10

dans lequel n représente 0 ou un nombre entier de 1 à 3, et R₆ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, alkyle substitué, alcène, alcène substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, ou un groupement hétérocyclique, substitué ou non substitué, choisi parmi : pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, homopipéridine, homopipérazine, morpholine, et thiomorpholine ;

- un groupement

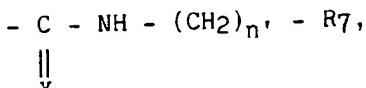


20

dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre, n' représente 0 ou un nombre entier de 1 à 3, et R₇ représente un groupement alkyle, alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué phényle ou phényle substitué.

étant entendu que si :

- R représente un groupement alcoxy,
 - R représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un groupement -CO-R₈, dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle, ou un groupement méthyle ou propyle substitué par un halogène,
 - ou si R₂ représente un groupement



35

dans lequel X , n' et R_2 sont tels que définis précédemment,

alors B_1 ne peut pas être un atome d'hydrogène,

alors R₁ ne peut pas être un atome d'hydrogène).
Leurs isomères optiques, et leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable,
étant entendu que, sauf précisions contraires,

- étant entendu que, sauf précision contraire, :
 - le terme "substitué" signifie que les groupements auxquels il se rapporte peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle (C_1 - C_4), alcoxy (C_1 - C_4), phényle, et phénylalkyle, les noyaux phényles pouvant eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs radicaux halogène, alkyle (C_1 - C_4), alcoxy (C_1 - C_4), hydroxyle, ou trifluorométhyle,
 - le terme "alkyle" signifie un groupement comportant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
 - le terme "alcène" signifie un groupement comportant de 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
 - le terme "cycloalkyle" signifie un groupement contenant de 3 à 10 atomes de carbone, mono- ou bicyclique, saturé ou insaturé.

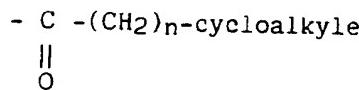
- 55 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R représente un atome d'hydrogène, leurs isomères optiques, et leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R₁ représente un groupement -CO-O-R₅ dans lequel R₅ signifie un groupement alkyle, leurs isomères optiques, et leurs sels d'addition à une base

pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R₃ représente un groupement :

5



10

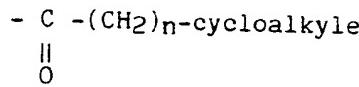
substitué ou non substitué avec les termes "n" et "cycloalkyle" tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1, leurs isomères optiques, et leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

15

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels :

- R représente un atome d'hydrogène,
- R₁ représente un groupement -CO-O-R₅ dans lequel R₅ signifie un groupement alkyle,
- R₃ représente un groupement

20



25

avec les termes "n" et "cycloalkyle" tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1, et leurs isomères optiques.

30

6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(napht-1-yl)éthyl] cyclobutanecarboxamide.

35

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(napht-1-yl)éthyl] cyclopropanecarboxamide.

8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(napht-1-yl)éthyl] trifluoroacétamide.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(napht-1-yl) 2-(méthoxycarbonyl)éthyl] cyclobutanecarboxamide et ses isomères optiques.

10. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(napht-1-yl) 2-(méthoxycarbonyl)éthyl] cyclopropanecarboxamide et ses isomères optiques.

11. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-[7-(cyclohexène-3-yl)oxynapht-1-yl]éthyl] cyclopropanecarboxamide.

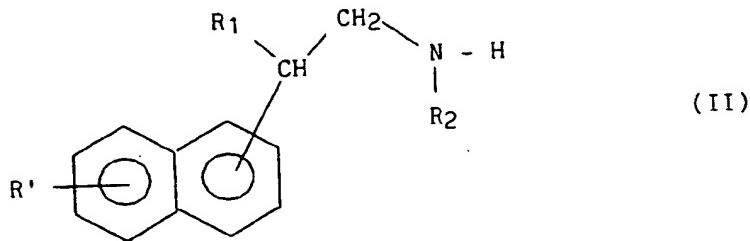
12. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-cyclohexyloxynapht-1-yl]éthyl] cyclopropanecarboxamide.

13. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-hydroxynapht-1-yl)éthyl]acétamide.

14. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-benzyloxynapht-1-yl)éthyl] cyclopropanecarboxamide.

15. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que : on fait réagir un composé de formule (II) :

55

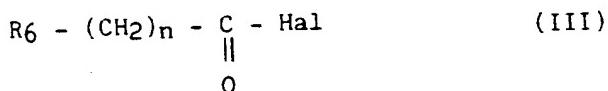


5

10 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1 et R' représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, ou un groupement alcoxy,

- soit
... avec un halogénure d'acide de formule (III)

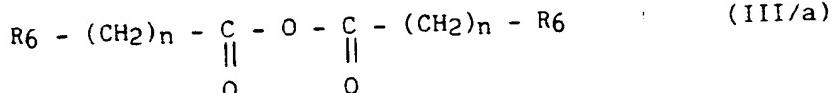
15



20

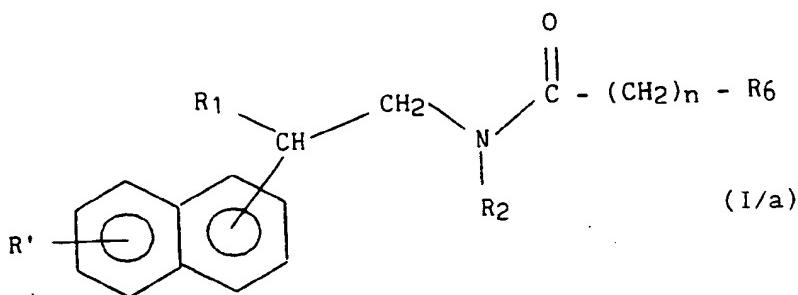
dans laquelle R₆ et n sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1 et Hal présente un atome d'halogène,
ou avec un composé de formule (III/a), lors d'une hydrogénéation catalytique,

25



dans laquelle R6 et n sont tels que définis précédemment, pour obtenir un composé de formule (Ia)

35

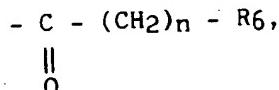


40

45

dans laquelle R', R₁, R₂, R₆, et n sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R représente un groupement R' et R₃ représente un groupement

50

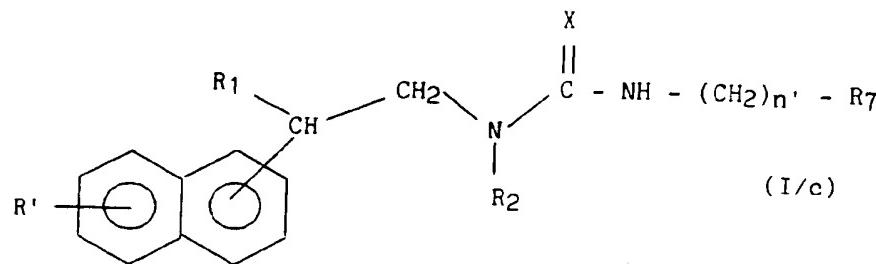


- soit avec un isocyanate ou un isothiocyanate de formule (IV):

$$X = C = N - (CH_2)_n - R_7 \quad (IV)$$
 dans laquelle X, n', et R₇ sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1 pour obtenir un composé de formule (I/c) :

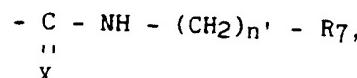
5

10



dans laquelle R', R₁, R₂, R₇, X, et n' sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R représente un groupement R' et R₃ représente un groupement

15



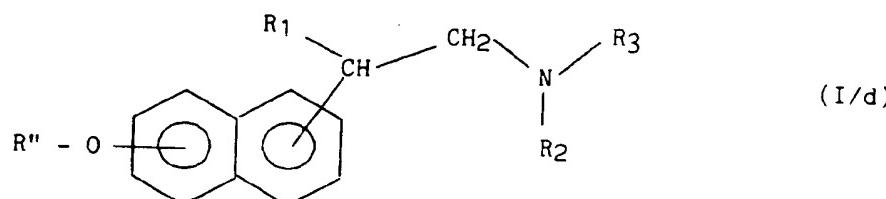
20

composés de formules (I/a), (I/b), et (I/c) qui peuvent être également, lorsque R' représente un groupement hydroxyle, mis en réaction avec un composé de formule (V)

25

$\text{R}''-\text{Hal}' \quad (\text{V})$
dans laquelle R'' représente un groupement, non substitué ou substitué (le terme substitué étant tel que défini dans la revendication 1), choisi parmi cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, phénylalkyle, et diphénylalkyle, et Hal' représente un atome d'halogène afin d'obtenir un composé de formule (I/d)

30



35

dans laquelle R₁, R₂, R₃, et R'' sont tels que définis précédemment,
cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R représente un groupement -O- R'',

40

les composés de formules (I/a), (I/b), (I/c), et (I/d) formant l'ensemble des composés de formule (I)
selon la revendication 1,

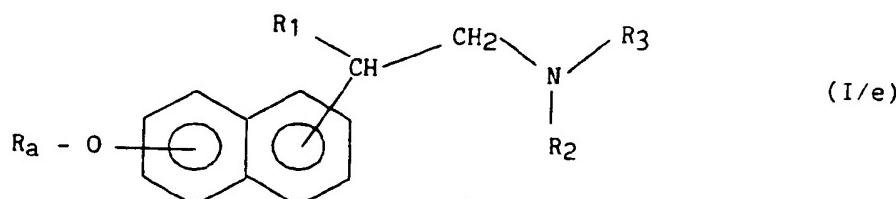
les composés de formule (I) selon la revendication 1 pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- ou salifiés, dans le cas où R₁ représente un groupement carboxyle ou dans le cas où R représente un groupement hydroxyle, par une base pharmaceutiquement acceptable.

16. Procédé d'obtention des composés de formule (I/e)

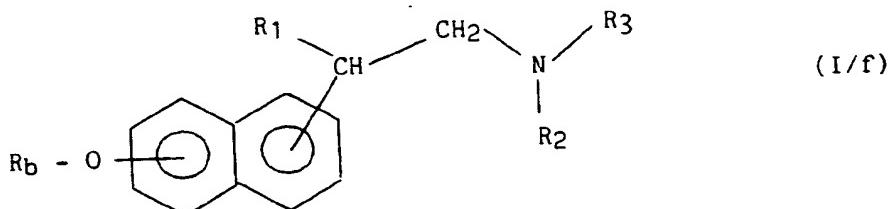
50

55



5 dans laquelle R₁, R₂, et R₃ sont tels que définis dans la formule (I) et R_a représente un groupement, saturé, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,
cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R représente un groupement -O-R_a, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I/f)

10



15

dans laquelle R₁, R₂, et R₃ sont tels que définis précédemment et R_b représente un groupement, insaturé, cycloalcényle ou cycloalcénylalkyle,
cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R représente un groupement -O-R_b,

20

à une hydrogénéation catalytique pour obtenir le composé de formule (I/a) où R_a correspond à la forme saturée du groupement R_b,
les composés de formule (I/e) pouvant être :

25

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- ou salifiés, dans le cas où R₁ représente un groupement carboxyle, par une base pharmaceutiquement acceptable.

30 17. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un des composés de formule I selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

35 18. Composition pharmaceutique selon la revendication 17 utile dans le traitement des troubles liés à une activité anormale de la mélatonine dans l'organisme, ainsi que dans le traitement des troubles du système nerveux central, du système immunitaire, et du système endocrinien.

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 93 40 0757

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY. vol. 2, no. 4, Décembre 1965, PROVO US pages 379 - 354 W.R. SCHLEIGH ET AL. 'AZASTEROIDS II. APPROACHES TO THE 13-AZAEQUILENIN SYSTEM (1,2)' * page 381 *	1-16	C07C233/58 A61K31/16 C07C233/60 C07D207/267 C07C275/24 C07C233/05 A61K31/17 A61K31/40
A,D	EP-A-0 447 285 (ADIR ET COMPAGNIE) * revendications *	1-18	
A,D	DE-A-3 828 566 (DR.KARL THOMAE GMBH) * page 6; exemple B *	1-16	
A	US-A-4 916 223 (J.J.BALDWIN ET AL.) * colonne 22 - colonne 23 *	1-16	
A	EP-A-0 344 425 (WARNER-LAMBERT COMPANY) * revendications; exemples 10-13 *	1-18	
		-----	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C07C C07D A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	24 JUIN 1993	SANCHEZ Y GARCIA J.	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date		
A : arrière-plan technologique	D : cité dans la demande		
P : divulgation non écrite	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	H : membre de la même famille, document correspondant		

THIS PAGE BLANK (USPTO)